

Ostry zawał serca w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego

Cardiac magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction

Jarosław Zalewski

Centrum Interwencyjnego Leczenia Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

Streszczenie

Obszar zagrożony zawałem, strefa zawału, strefa braku reperfuzji, a w końcu — funkcja lewej komory są kluczowymi parametrami decydującymi o bezpośrednim i odległym wyniku leczenia pacjentów z ostrym zawałem serca (AMI). Obrazowanie metodą kardiologicznego rezonansu magnetycznego, stanowiąc metodę referencyjną do określenia wielkości i funkcji lewej komory, stało się istotnym narzędziem diagnostycznym do oceny pacjentów z AMI. Rosnąca zawartość wody w objętym zawałem mięśniu sercowym prowadzi do wydłużenia czasu relaksacji T2, a jego zmiana jest przydatna klinicznie do wyznaczenia strefy ryzyka zawału. Technika pierwszego przejścia kontrastu pozwala uwidocznć obszary o spoczynkowym deficycie perfuzji w miokardium objętym zawałem. Po podaniu kontrastu obszar martwicy zawałowej ulega późnemu wzmocnieniu (DE) w porównaniu z prawidłowo unaczynionym mięśniem. W badaniach doświadczalnych i klinicznych potwierdzono, że rozległość obszaru DE ściśle koreluje ze strefą zawału i pozwala prognozować powrót funkcji miokardium objętego zawałem. Strefa obstrukcji mikrokrazenia, na ogół zlokalizowana w centrum obszaru późnego wzmocnienia, jest związana z histologicznie potwierdzonym obszarem *no-reflow*. Jej obecność wiąże się z brakiem poprawy czynności lewej komory.

Słowa kluczowe: ostry zawał serca, kardiologiczny rezonans magnetyczny, późne wzmocnienie, obstrukcja mikrokrazenia

Abstract

Area at risk, infarct area, the size of no-reflow phenomenon and finally left ventricular function determine immediate and long-term outcome in patients with acute myocardial infarction (AMI). Cardiac magnetic resonance imaging is a gold standard technique for evaluation of left ventricular volumes and function and therefore has evolved into an important diagnostic tool in the assessment of patients with AMI. Increased free water content in the infarcted myocardium prolongs the T2-relaxation time. Differences in T2-relaxation time are clinically useful for detection of area of risk whereas first-pass technique is useful for the assessment of areas with perfusion deficit at rest. Myocardial necrosis appears hyper-enhanced in comparison to the normal myocardium after contrast injection with delayed enhancement (DE) technique. Experimental and clinical studies indicate that extent of DE closely correlates with infarct size and predicts functional recovery of postinfarcted myocardium. The hypo-enhanced zone usually located in the core of hyper-enhanced region indicates microvascular obstruction (MVO) and corresponds with the area of no-reflow as defined by histopathology. The presence of MVO is associated with impaired functional recovery after AMI.

Key words: acute myocardial infarction, cardiac magnetic resonance imaging, delayed enhancement, microvascular obstruction

Kardiol Pol 2010; 68, supl. V: 441–447

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Zalewski, Centrum Interwencyjnego Leczenia Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, e-mail: jzalewski@szpitaljp2.krakow.pl

PATOLOGIA NIEDOKRWIENIA I REPERFUZJI MIĘŚNIA SERCOWEGO

Okluzja tętnicy wieńcowej prowadzi w ciągu kilku sekund kolejno do przerwania metabolizmu tlenowego mięśnia sercowego, w wyniku narastającej kwasicy wewnątrzkomórkowej, zaburzeń fazy rozkurczu, następnie fazy skurczu, w kolejnych minutach do zmian w zapisie EKG, a w końcu — do powstania objawów klinicznych [1]. Po 20–30 minutach niedokrwienia dochodzi do utraty ciągłości błony komórkowej, napływu jonów wapnia i sodu do komórek, a następnie obrzęku miocytów i ich martwicy. Proces ten postępuje w czasie od najwrażliwszej na niedokrwienie warstwy podwsięrdzowej w kierunku nasierdza [2, 3]. Po upływie 3–6 godzin dochodzi do powstania pełnościennej martwicy, niemniej nie dzieje się to liniowo. W pierwszych 2 godzinach niedokrwienia dochodzi do martwicy większości miocytów (60–80%), w kolejnych — proces ten zachodzi znacznie wolniej. Bezpośrednia reperfuzja jest najskuteczniejszym sposobem ograniczenia konsekwencji zawału. Im wcześniej uda się przywrócić przepływ w tętnicy wieńcowej, tym mniejsze jest uszkodzenie mięśnia. Mimo zbawiennego działania reperfuzji, istnieją dowody na to, że jej początkowa faza wywołuje dodatkowe, niekorzystne efekty we wcześniej niedokrwionym obszarze [4], dlatego końcowy efekt jest wypadkową korzyści i zniszczenia, jakie wiąże się z falą reperfuzji [5]. Tempo martwicy zależy od stopnia rozwoju krążenia obocznego do obszaru niedokrwionego [2] i indukcji endogennych mechanizmów ochronnych [1, 6], a jej wielkość — od czasu trwania niedokrwienia [3] i strefy ryzyka [5]. Utrata kurczliwości, spowodowana przez niedokrwienie/reperfuzję (I/R), jest pochodną nieodwracalnego uszkodzenia wynikającego z martwicy miokardium oraz komponentu odwracalnego, będącego skutkiem czynnościowego ogłuszenia. Im większa jest druga składowa, tym większa szansa na powrót funkcji lewej komory.

Uszkodzenie I/R obejmuje nie tylko kardiomiocyty, ale również elementy łożyska naczyniowego zaopatrującego miokardium [7]. Niedokrwienie/reperfuzja upośledza czynność śródbłonna, uszkadza jego strukturę, które, wraz z obrzękiem przestrzeni międzykomórkowej i miocytów, leżą u podłoża zjawiska braku reperfuzji (*no-reflow phenomenon*). Pierwszy opis tego zjawiska przedstawili Kloner i wsp. [8] w modelu I/R serca psa *in-situ*. Wówczas zarówno 40-, jak i 90-minutowe niedokrwienie wywoływało nieodwracalne uszkodzenie miocytów, natomiast upośledzenie perfuzji było widoczne dopiero po 90 minutach. Dalsze badania zespołu Klonera pozwoliły ustalić, że strukturalne zmiany w obrębie mikrokrażenia wieńcowego były poprzedzone przez strefy nieodwracalnego uszkodzenia kardiomiocytów i ograniczone do tych stref [9]. Również klinicyści obserwują zjawisko braku reperfuzji. W zależności od rodzaju leczenia i zastosowanej metody diagnostycznej, u 20–80% pacjentów w pierwszych minutach po udrożnieniu tętnicy dozawałowej dochodzi do powstania zaburzeń perfuzji na poziomie tkankowym.

Najczęściej do końca pierwszej doby ulegają one nasileniu, a następnie w ciągu kolejnego miesiąca stopniowo ustępują. Dynamika zjawiska braku reperfuzji u człowieka zależy między innymi od wielkości dystalnej embolizacji podczas reperfuzji, stopnia rozwinięcia krążenia obocznego, czasu niedokrwienia i ma istotny wpływ na powrót funkcji lewej komory oraz jej geometrię [10].

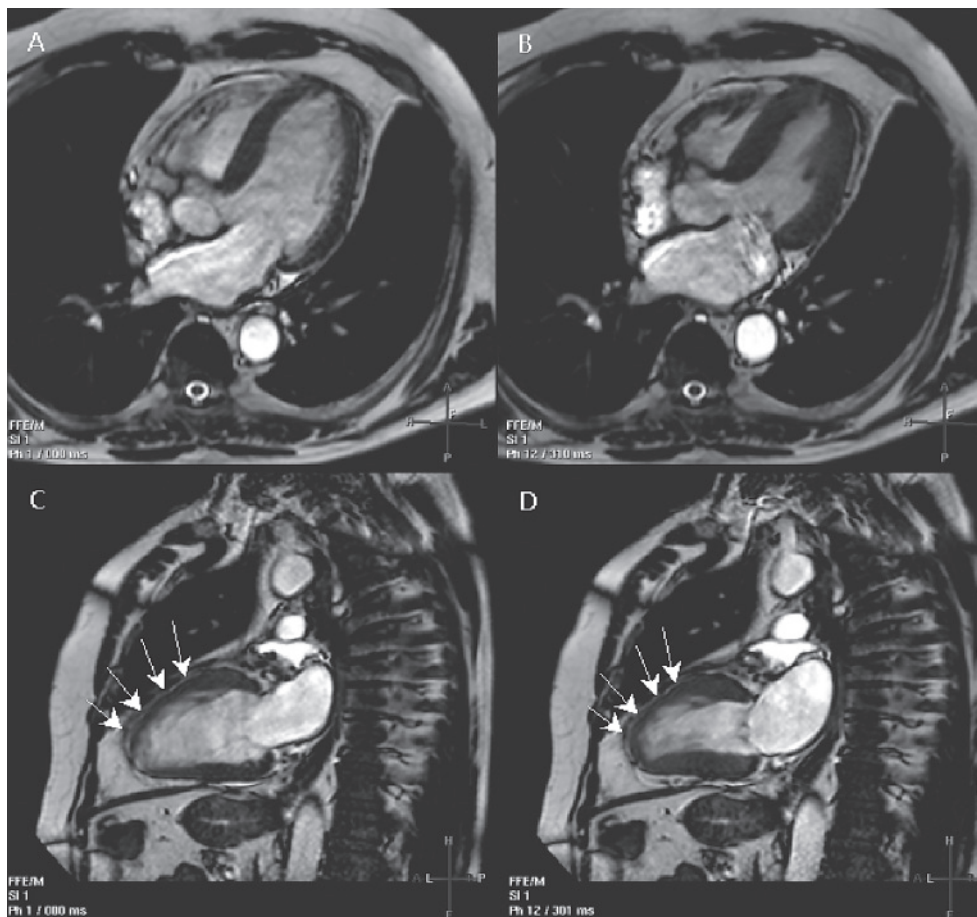
Precyzyjne, powtarzalne, niestety, wciąż drogie, ale coraz powszechniej dostępne narzędzie diagnostyczne, jakim jest obrazowanie metodą kardiologicznego rezonansu magnetycznego (CMR, *cardiac magnetic resonance imaging*), stwarza możliwość oceny większości klinicznie istotnych konsekwencji zawału: wielkości i funkcji komór, strefy zagrożenia zawałem, strefy zawału oraz obszaru o upośledzonej perfuzji. Obrazowanie metodą CMR pozwala ocenić skuteczność terapii reperfuzyjnej na poziomie mikrokrażenia.

OCENA FUNKCJI POZAWAŁOWEGO MIOKARDIUM W CMR

Kardiologiczny rezonans magnetyczny jest obecnie metodą referencyjną do pomiaru objętości i globalnej funkcji lewej komory [11]. Atutem CMR jest możliwość precyzyjnej wizualizacji granic wsierdza i nasierdza. Uzyskany w CMR wyraźny kontrast między krwią a mięśniem sercowym pozwala na identyfikację małych struktur, takich jak beleczkowanie wsierdza, mięśnie brodawkowate czy płatki zastawek.

Czynność komór serca jest oceniana w technice *cine*-CMR na podstawie ruchomych obrazów uzyskanych w kilku płaszczyznach, których akwizycja odbywa się synchronicznie z zapisem EKG. Aby ocenić objętości komór i kurczliwość jej ścian, standardowo całe serce pokrywa się kolejnymi przekrojami uzyskanymi w osi krótkiej podczas kilkunastosekundowych okresów bezdechu. Uzyskane obrazy poddaje się obróbce komputerowej, umożliwiającej automatyczne bądź manualne obrysowanie wsierdza i nasierdza w dowolnej fazie cyklu serca na kolejnych przekrojach. Umożliwia to obliczenie objętości późnorozkurczowej, późnoskurczowej, objętości wyrzutowej, frakcji wyrzutowej, masy mięśnia oraz ocenę miejscowej grubości ściany i kurczliwości odcinkowej jakościowo (jako normo-, hipo-, a-, dyskinezę) lub ilościowo (grubienie ściany [w mm lub %] i ruch ściany). Zaleca się, aby pozycja przekrojów zastosowanych do oceny funkcji komór była identyczna z pozycją płaszczyzn sekwencji do oceny perfuzji, późnego kontrastowania i obrzęku mięśnia, co rozszerza możliwości interpretacji wyniku badania czynnościowego (ryc. 1).

Rezonans magnetyczny daje również możliwość oceny kurczliwości odcinkowej w opcji *myocardial tagging*. W technice tej ściany serca są podzielone liniami siatki na małe kwadraty, których ruch i odkształcenie można śledzić podczas cyklu serca. Metoda ta pozwala ocenić zaburzenia ruchomości poszczególnych warstw (endo-, mid- i epikardium) ściany lewej komory. Ze względu na skomplikowaną obróbkę obrazów oraz brak jednoznacznych kryteriów interpretacyjnych, *myocardial tagging* nie wyszedł poza obszar opracowań



Rycina 1. Funkcja lewej komory w technice *cine*-CMR u pacjenta z ostrym zawałem uwidocznioma w osi długiej w projekcji trójwymiarowej w fazie późnorozkurczowej (A) i późnoskurczowej (B) oraz w projekcji strzałkowej w fazie późnorozkurczowej (C) i późnoskurczowej (D). Strzałkami zaznaczono akinetyczny segment ściany przedniej

naukowych, a jego kliniczne zastosowanie jest wciąż ograniczone.

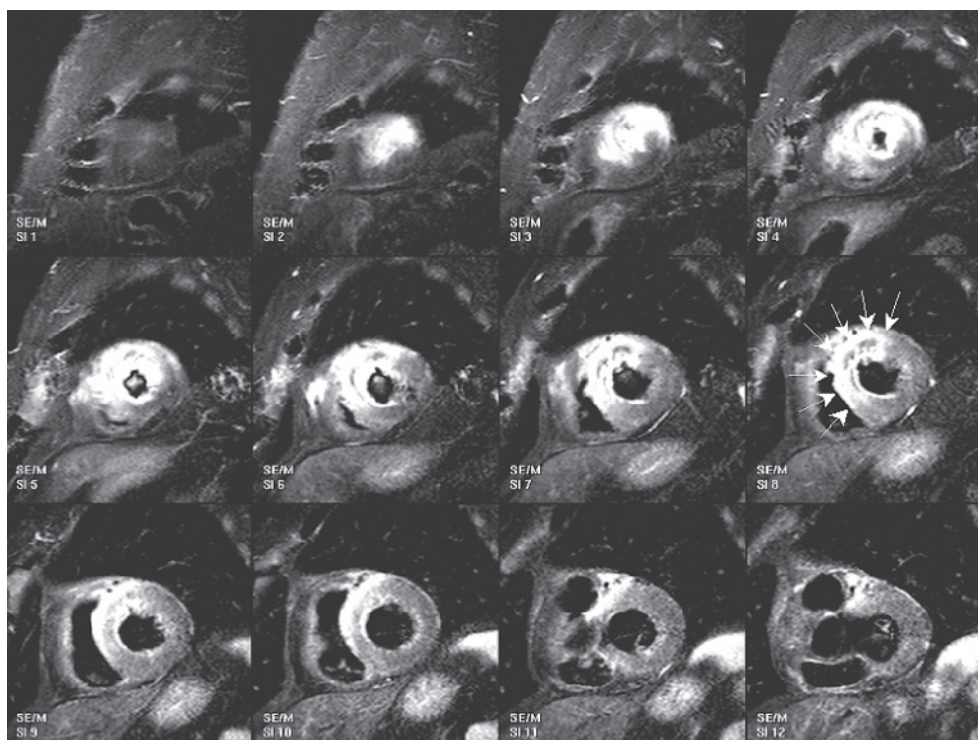
OBRZĘK MIĘŚNIA SERCOWEGO W CMR

Czasy relaksacji T1 i T2, kluczowe dla obrazowania metodą CMR, są specyficzne tkankowo. Rosnąca zawartość wody w mięśniu sercowym podczas ostrej fazy zawału, będąca konsekwencją obrzęku miokardium, prowadzi do wydłużenia czasów relaksacji T1 i T2, a to pozwala na odróżnienie mięśnia zagrożonego zawałem, który ulega obrzękowi, od prawidłowego. Bez wcześniejszego podania kontrastu paramagnetycznego tylko różnice w czasie relaksacji T2 są przydatne klinicznie. Strefa objęta zawałem w obrazowaniu T2-zależnym wykazuje sygnał o zwiększonej intensywności. Dowiedziono, że istnieje liniowa zależność między czasem relaksacji T2 a zawartością wody w tkance. Niemniej zależność między martwicą mięśnia sercowego a czasem T2 relaksacji jest bardziej złożona i zależy od czasu, jaki upłynął od początku zawału. W ostrej fazie strefa martwicy, oceniona tylko na podstawie obrazowania T2-zależnego, może być

przeszacowana, gdyż obejmuje ona również obszar przylegający do strefy martwicy, który nie uległ nieodwracalnemu uszkodzeniu. W kolejnych dobach strefa obrzęku, a wraz z nią — strefa o zwiększonej intensywności sygnału w obrazowaniu T2-zależnym się zmniejszają i wydaje się lepiej oddawać obszar całkowitej martwicy. W miarę upływu czasu, gdy w obszarze zawału powstaje blizna, T2-zależny sygnał zaczyna mieć mniejszą intensywność niż zdrowa tkanka. Obecnie najczęściej stosowaną techniką do oceny strefy obrzęku korespondującej ze strefą zagrożenia zawałem jest T2-zależna technika STIR (*short-tau inversion-recovery*) [11] (ryc. 2).

OCENA PERFUZJI MIĘŚNIA SERCOWEGO W CMR

Badanie perfuzji mięśnia przeprowadza się po podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego — gadolinu (Gd-DTPA). Bezpośrednio po dożylnym podaniu monitoruje się dynamikę pierwszego przejścia kontrastu przez serce (kolejno: przez żyły płucone, jamy prawego serca, naczynia płucne, jamy lewego serca, tętnice wieńcowe i mięsień). W segmen-



Rycina 2. Obrzęk miokardium w technice STIR u pacjenta z ostrym zawałem na kolejnych przekrojach w osi krótkiej. Strzałkami zaznaczono objętą obrzękiem ścianę przednią i przegrodę na poziomie mięśni brodawkowatych

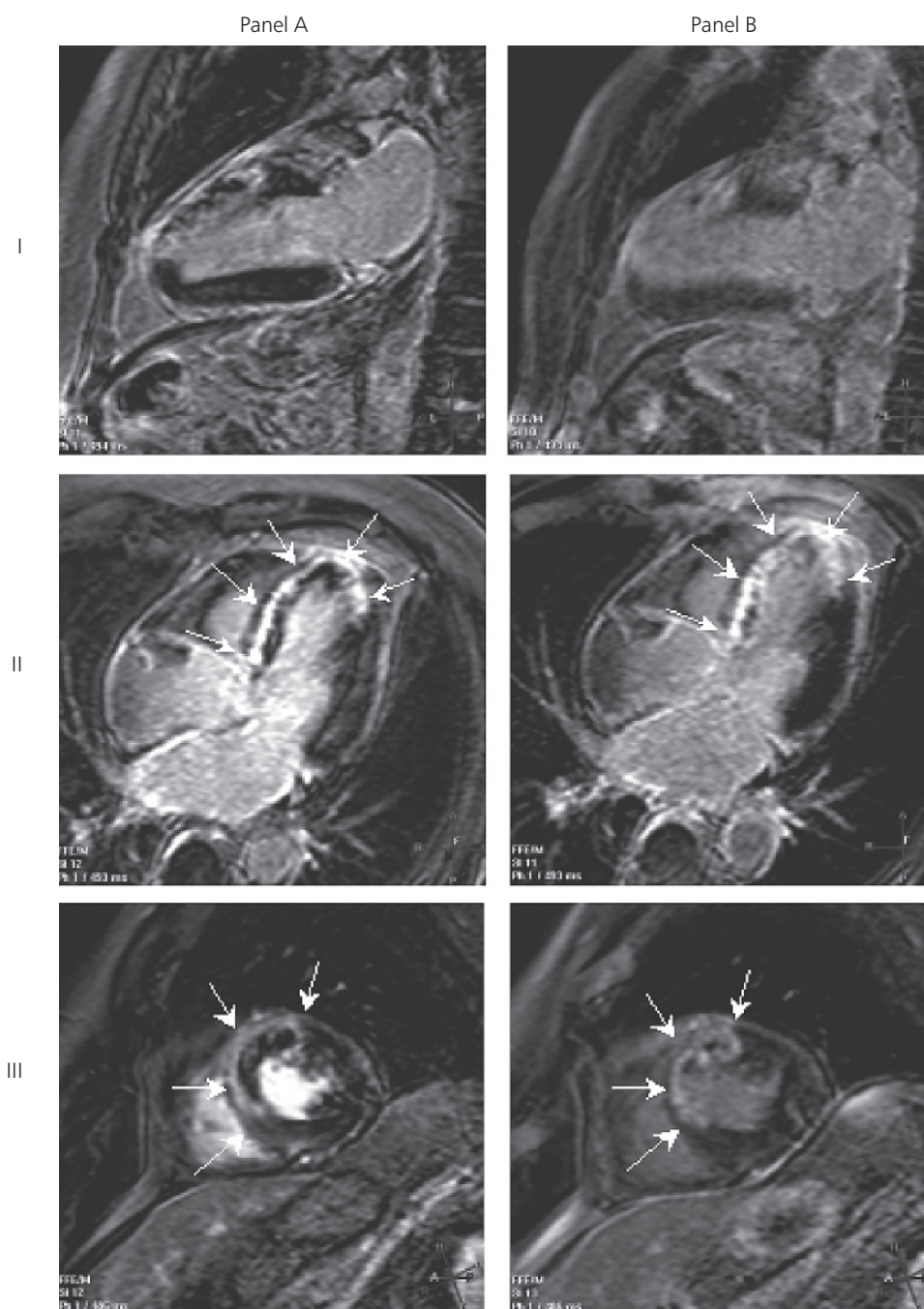
tach prawidłowo ukrwionych (jasny mięsień) intensywność sygnału miokardium narasta szybko i homogenicznie, natomiast jest obniżona (strefa hipointensywna, ciemny mięsień) w obszarach o gorszym ukrwieniu. W ostrej fazie zawału deficyt kontrastowania w czasie pierwszego przejścia wiąże się z upośledzeniem perfuzji na poziomie mikrokrażeń. Typowo rozpoczyna się on od warstwy podwsięrdziowej i w sposób zależny od stopnia uszkodzenia obejmuje zmienną grubość ściany komory.

MARTWICA MIĘŚNIA SERCOWEGO I OBSTRUKCJA MIKROKRAŻENIA W CMR

Badanie perfuzji metodą pierwszego przejścia uzupełnia się o tzw. późne wzmocnienie (DE, *delayed enhancement*) [11]. Mechanizm DE po podaniu kontrastu zarówno w ostrej fazie zawału, jak i w obserwacji odległej jest odmienny oraz nie do końca poznany, niemniej zależy on od rezydualnej perfuzji tkankowej, wielkości objętości dystrybucyjnej dla kontrastu i szybkości wypłukiwania kontrastu [12–14]. Obojętny biologicznie paramagnetyk Gd-DTPA na drodze biernej dyfuzji przenika do przestrzeni międzykomórkowej. Obrzęk miokardium zwiększa objętość dystrybucyjną, a utrata ciągłości błony komórkowej kardiomiocytów, umożliwiającą bierną penetrację kontrastu do wnętrza komórek, upośledza jego wypłukiwanie. W obrębie blizny pozawałowej zwiększa się udział elementów pościeliska międzykomórkowego w stosunku do elementów komórkowych, co sprzyja gromadzeniu kontra-

stu w tkance i jednocześnie utrudnia jego eliminację. Jednocześnie żywe kardiomiocyty sprawnie usuwają środek kontrastowy do przestrzeni pozakomórkowej, co tłumaczy brak DE w obszarach o zachowanej żywotności. W konsekwencji paramagnetyczny kontrast w obszarze objętym martwicą lub blizną gromadzi się w większym stężeniu i zalega znacznie dłużej, wykazując efekt silnego późnego wzmocnienia, w porównaniu z prawidłowo ukrwionym mięśniem, który został już wypłukany ze środka kontrastowego.

W technice DE wybór odpowiedniego czasu inwersji (TI, *time inversion*) jest kluczowy w uzyskaniu optymalnej różnicy intensywności między prawidłowym mięśniem (ciemno-szarym) a objętym zawałem (jasnym) [11, 14, 15]. Optymalny dla zobrazowania późnego wzmocnienia TI ulega wydłużeniu w miarę upływu czasu od podania kontrastu. W obrazowaniu CMR obszar o upośledzonej perfuzji lub jej braku nosi nazwę obstrukcji mikrokrażenia (MVO, *microvascular obstruction*). W obrazach uzyskiwanych między 10. a 25. minutą od podania kontrastu zostaje uwidoczniiona strefa martwicy zawałowej (ryc. 3). Ilościowe oszacowanie wielkości martwicy czy MVO (w gramach) mięśnia odbywa się na drodze manualnego obrysowania obszarów o określonej intensywności sygnału, na każdym z przekrojów w osi krótkiej pokrywających w całości lewą komorę oraz przemnożeniu przez grubość warstwy przekroju i współczynnik gęstości mięśnia (1,05 g/ml). Półilościowym sposobem oszacowania rozmiaru strefy późnego kontrastowania jest przyporządkowa-



Rycina 3. Strefa zawału i obstrukcji mikrokrążenia w technice późnego wzmocnienia u pacjenta z ostrym zawałem po 3 (panel **A**) i 15 (panel **B**) minutach od podania kontrastu, uwidoczniona w osi długiej w projekcji trójwymiarowej (I), w projekcji strzałkowej (II) i w osi krótkiej na poziomie mięśni brodawkowatych (III). Strzałkami zaznaczono obszar późnego wzmocnienia w zakresie ściany przedniej, przegrody i koniuszka (jasny mięsień) otaczający podwierzdziowo zlokalizowaną strefę obstrukcji mikrokrążenia (ciemny mięsień). Obszar poza strzałkami jest mięśniem nieobjętym zawałem. Między 3. a 15. minutą dochodzi do penetracji kontrastu do obszaru obstrukcji, która tym samym ulega zmniejszeniu

nie każdemu segmentowi lewej komory wartości w skali 0–4, w zależności od stopnia transmuralności DE w danym segmencie (0: brak DE, 1: 1–25%, 2: 26–50%, 3: 51–75% i 4: 76–100%).

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że technika DE dokładnie odzwierciedla wielkość strefy martwicy w modelu zawału z reperfuzyją i bez reperfuzyji. Doświadczenia w modelu zawału u psa pokazały, że obszar DE mierzonego

ex vivo ściśle koreluje ($r > 0,95$) z wielkością martwicy w barwieniu TTC od 4. godziny do 8 tygodni od początku zawału [16, 17]. Istnieją doniesienia dotyczące ostrej fazy zawału, wskazujące na fakt, że technika DE, zastosowana w ciągu kilku godzin od początku zawału, wiąże się z przeszacowaniem strefy martwicy, w porównaniu z wynikiem barwienia TTC. Postuluje się, że paramagnetyk, penetrując obszar obrzęku tkanki i odczynu zapalnego związanych z wczesną fazą zawału, wyznakowuje raczej strefę zagrożenia martwicą niż strefę samej martwicy [18]. Jednocześnie wyniki badań histologicznych dowodzą, że we wczesnej fazie zawału ubytki kontrastowania widoczne w obrębie strefy DE, czyli obszary MVO, korespondują z obszarami uszkodzenia mikrokrażenia i upośledzonej perfuzji [19, 20]. Wykazano, że CMR wykonany w ostrej fazie zawału pozwala uwidocznnić obszary MVO utrzymujące się mimo skutecznej rekanalizacji nasierdziejowej tętnicy wieńcowej [21]. Obecność pełnościennej DE czy strefy MVO wiąże się z brakiem rezerwy inotropowej, brakiem poprawy czynności lewej komory w odległej obserwacji, jak również z jej niekorzystną przebudową [19–22]. Porównanie obszaru deficytu perfuzji podczas pierwszego przejścia kontrastu ze strefą DE pozwala przewidzieć, jak duży obszar może być „uratowany” podczas reperfuzji.

KLINICZNE IMPLIKACJE WYNIKAJĄCE Z CMR

Strefa zawału, wyznaczona i oszacowana na podstawie techniki DE, u człowieka koreluje z uszkodzeniem enzymatycznym, wyrażonym w postaci maksymalnej wartości uwolnionego CK-MB [23], jak również z wynikami badań izotopowych. Współczynniki korelacji rozległości DE oraz strefy zawału wyznaczonej w badaniu SPECT izotopami Tl-201 [24] oraz Tc99m-sestamibi [25] wyniosły odpowiednio 0,73 i 0,86. Zasadniczą zaletą CMR w porównaniu z technikami izotopowymi jest jej znacznie większa rozdzielczość przestrzenna (1–2 v. 10 mm), co umożliwia detekcję znacznie mniejszej strefy zawału, zwłaszcza w obrębie warstwy podśierdziejowej [14]. W badaniach porównujących CMR i SPECT, czułość obu metod w rozpoznawaniu małego zawału ($\text{Tropt} < 3,0 \text{ ng/ml}$) wyniosła odpowiednio 92% i 69% [25], a 20% małych zawałów stwierdzonych w CMR nie rozpoznano w badaniu izotopowym [24].

Technika DE jest przydatna do prognozowania poprawy funkcji zarówno po rewaskularyzacji długotrwale niedokrwionego miokardium, jak i po zastosowaniu terapii reperfuzyjnej w zawałe. W odniesieniu do ostrej fazy zawału brak lub obecność DE obejmującego co najwyżej 25% szerokości ściany komory wiąże się z 75-procentową wartością predyktywną dodatnią i 60–75-procentową wartością predyktywną ujemną w prognozowaniu powrotu funkcji po okresie 2–7 miesięcy od zawału [14, 26]. Gdy zawałem jest objęte 25–75% grubości ściany komory, wartość prognostyczna DE znacznie się obniża. Istnieją doniesienia, że pozytywna reakcja inotropowa takich segmentów na podanie małej dawki dobutaminy

zwiększa prawdopodobieństwo powrotu funkcji w zakresie 77–95% [14, 27]. Ostatnio wykazano, że strefa zawału, oszacowana 2 dni, tydzień i 2 miesiące po zawale, jest najsilniejszą determinantą przebudowy lewej komory, z kolei MVO jest istotną determinantą gojenia się strefy zawału [28].

Kliniczne znaczenie zarówno DE, jak i MVO nie jest wystarczająco przebadane, a dotychczasowa wiedza pochodzi z badań obserwacyjnych w grupach o małej liczebności. Wu i wsp. wykazali, że duża strefa martwicy ($\text{DE} > 30\%$ lewej komory) wiąże się z 71-procentową częstością wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu, niewydolności serca, ponownego zawału lub niestabilnej dławicy piersiowej) w stosunku do 30-procentowej w przypadku małego zawału ($\text{DE} < 18\%$ lewej komory) w obserwacji 16-miesięcznej. Niezależnie od wielkości obszaru DE, obecność MVO wiązała się ze znacznie częstszym wystąpieniem złożonego punktu końcowego (45 v. 9%, $p = 0,016$), tworzeniem blizny i niekorzystną przebudową lewej komory [29]. Z kolei w ponad półtorarocznej obserwacji 231 pacjentów po przebytym zawale wielkość dużej blizny pozawałowej obejmującej ponad 6 segmentów wiązała się z 6-krotnie większym prawdopodobieństwem zgonu [30]. Ponadto rozległość DE była silniejszym czynnikiem prognostycznym zgonu niż wielkość lewej komory czy frakcja wyrzutowa.

Procedura CMR umożliwia zaawansowaną ocenę pozawałowego miokardium, niemniej są potrzebne dalsze badania, które w dużych grupach pacjentów umożliwią kliniczną weryfikację poszczególnych parametrów uzyskiwanych dzięki tej obiecującej technice obrazowania.

Praca powstała dzięki wsparciu stypendialnemu Fundacji na rzecz Nauki Polskiej.

Piśmiennictwo

1. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med*, 1991; 42: 225–246.
2. Reimer KA, Jennings RB. The wavefront phenomenon of myocardial ischemic cell death, II: transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*, 1979; 40: 633–644.
3. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 1977; 56: 786–794.
4. Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res*, 1992; 26: 101–108.
5. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*, 1985; 76: 1713–1719.
6. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 1124–1136.
7. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 1998; 91: 3527–3561.
8. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The „no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*, 1974; 54: 1496–1508.

9. Kloner RA, Rude RE, Carlson N et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*, 1980; 62: 945–952.
10. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*, 2002; 105: 656–662.
11. Bogaert J, Dymarkowski S, Taylor AM. Clinical cardiac MRI: with interactive CD-ROM. Springer Verlag Inc. 2005.
12. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*, 1995; 92: 1902–1910.
13. Klein C, Schmal TR, Nekolla SG et al. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2007; 9: 653–658.
14. Saraste A, Nekolla S, Schwaiger M. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial infarction and viability. *J Nucl Cardiol*, 2008; 15: 105–117.
15. Wagner A, Mahrholdt H, Thomson L et al. Effects of time, dose, and inversion time for acute myocardial infarct size measurements based on magnetic resonance imaging-delayed contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2027–2033.
16. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*, 1999; 100: 1992–2002.
17. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 1985–1991.
18. Saeed M, Lund G, Wendland MF et al. Magnetic resonance characterization of the periinfarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation*, 2001; 103: 871–876.
19. Hillenbrand HB, Kim RJ, Parker MA et al. Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 1678–1683.
20. Kim RJ, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1445–1453.
21. Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers F et al. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2007; 17: 2572–2580.
22. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101: 2734–2741.
23. Haase J, Bayar R, Hackenbroch M et al. Relationship between size of myocardial infarctions assessed by delayed contrast-enhanced MRI after primary PCI, biochemical markers, and time to intervention. *J Interv Cardiol*, 2004; 17: 367–373.
24. Lund GK, Stork A, Saeed M et al. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201Tl SPECT imaging. *Radiology*, 2004; 232: 49–57.
25. Ibrahim T, Nekolla SG, Hornke M et al. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 544–552.
26. Beek AM, Kuhl HP, Bondarenko O et al. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 895–901.
27. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP et al. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1747–1752.
28. Ørn S, Manhenke C, Greve OJ et al. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1978–1985.
29. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1998; 97: 765–772.
30. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 930–936.